

[総 説]

耐性菌と戦う臨床細菌検査の有効活用法—電子化による感染対策の高精度化—

藤本修平

東海大学医学部基礎医学系生体防御学（細菌学/感染症学）

（平成 26 年 11 月 10 日受付）

多剤耐性菌の蔓延は医療の安全な実施を脅かしている。これに対する有効な新規抗菌薬の開発は、きわめて不調であり、多剤耐性菌蔓延に対する対応策としては、サーベイランスの実施による科学的根拠の整備、抗菌薬の適正使用による選択圧の軽減、感染対策の強化による菌の施設内拡散の抑止が重要である。筆者らは耐性菌の蔓延と新規抗菌薬の開発不調について危惧し、対策として厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）、標準化院内感染症監視システム（SHIPL）の開発維持、2DCM-webのJANIS検査部門システムへの実装などを進めてきた。本稿では、これら臨床細菌検査の結果を自動的に施設内、および多施設サーベイランスデータとして整備する方法、菌の施設内拡散の自動検出と拡散状況の解析を行う方法、さらに、抗菌薬の適正使用の評価にも活用することによって耐性菌に対する対抗策とする方法について概説する。本稿に述べる成果は、志を同じくする多くの人々によって導かれたものである。

Key words: 感染対策, 電子化, JANIS, SHIPL, 2DCM-web

はじめに

今日の医療に於いて耐性菌が重大な問題であることは多くの人々が認めるところである。医学、医療技術の進歩は著しく、その成果である高度先進医療は、多くの人の命を救っている。高度先進医療においては、血管内、気管内、尿道などへのカテーテル挿入、常在細菌叢の破壊、腸管運動、膀胱機能の障害など病原体に対する侵入門戸での防御機能を傷害する多くの操作や、貪食細胞、液性、細胞性の免疫を傷害する行為が多く行われる。そのような生体防御能を傷害された易感染患者は、非病原菌（弱毒菌）によって日和見感染症を発症する。このような入院患者の多くは、生命の維持、生活に人手を介した看護、介護、介助を必要とし、人手を介した感染のリスクが高くなる。このようにして、高度先進医療の結果として院内感染症としての日和見感染症が多く発生するようになる。

医療環境に多く存在する非病原菌は、常在菌や環境菌であるために日和見感染症の原因となる日和見感染菌は、常在菌や環境菌である。一方、高度先進医療はその結果として易感染患者を生む宿命にあるため、病院内では高度先進医療を安全に実施することを目的に抗菌薬が多用されている。常在菌や環境菌は患者、医療従事者を含む医療環境に常在するため、病院内に長時間存在し、繰り返し抗菌薬に曝露される中で、感菌は淘汰され、耐性菌、中でも、多剤耐性菌、高度耐性菌が選択される。

病原菌（強毒菌）であっても非病原菌（弱毒菌）であっても、起因菌として感染症の原因となり、炎症を起こした場合、菌がその状態で患者の体の中に残ることはまれである。起因菌は免疫に認識されているため、その数が少なくなれば、免疫の力によって排除される可能性があり、さらに、もし、一旦、治療に失敗したとしても、治癒するか不幸な転帰をとるまで治療が繰り返されるからである。一方、常在菌や環境菌には免疫が作用しないため、たとえ100万個に1つ耐性菌が存在したとしても、その1つの耐性菌は選択され、一夜にして100万個に増殖する。つまり、非病原菌においては、病原菌においてよりも、遙かに、耐性菌の選択が起きやすいのである。

著者連絡先：(〒259-1193) 神奈川県伊勢原市下楯屋 143
東海大学医学部基礎医学系生体防御学（細菌学/感染症学）
藤本修平
TEL: 0463-93-1121 内線 2592
E-mail: sfujimot@tokai-u.jp

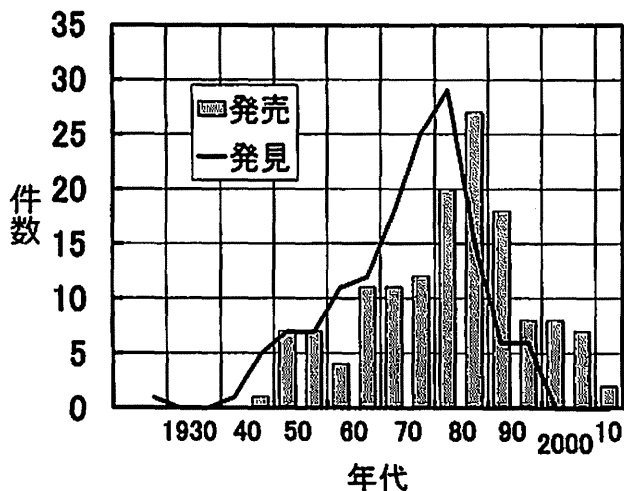


図1. 日本国内における新規抗菌薬の発見の報告と発売 (2014年8月現在)

最新「抗菌薬」一覧表 2004～2014年 (Medicament News (株) ライフ・サイエンス監修) と各製薬会社広報をもとに筆者作成。

発見の報告は発売の報告に平均で約7年先行している。発売のピークは1980年代の後半で、5年間で25件以上、1年間で5件以上の発売があった。

2000年以降、発売に結びつく発見の報告が無いままに10数件の発売があったため、現在発売を待っている抗菌薬は無い。

治療を目的に抗菌薬を投与すれば、常在細菌や環境菌にもその作用が及ぶ。起因菌の治療、予防のために抗菌薬を用いた場合、その背後で、100発100中で常在菌、環境菌において耐性菌の選択が生じる。

高度先進医療によって易感染患者が生まれ、同時に院内感染症が発生しやすい状況が作られ、その中で、日和見感染症が多発する。さらに、高度先進医療が実施されている環境においては、日和見感染菌が耐性菌に対する抗菌薬の選択圧を繰り返し受ける構造があるのである。つまり、高度先進医療の実施と多剤耐性菌、高度耐性菌による院内感染症の増加は必然性を持って結びついているのである。

一方、近年、抗菌薬の開発は著しく低調である(図1)。臨床分離される耐性菌の中には現存する全ての抗菌薬に耐性を示すものもあり、すでに有効な抗菌薬が枯渇し始めている。このような中で、現存する抗菌薬を有効に用いながら、安全な医療の実施を行うために、耐性菌の発生と伝播¹⁾について考慮し、耐性菌の発生、拡散の抑制を進めることが求められている。

WHOは2011年の世界保健デーのテーマに薬剤耐性を選んだ。このことを公表する文書 (http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/amr_2010

0820/en/)の中で、WHOは各国政府に、サーベイランスの実施、抗菌薬の適正使用とその医療従事者および一般市民への啓蒙、処方箋無しでの抗菌薬販売禁止のための法整備、感染対策の徹底の4点を勧告した。日本では処方箋無しでの抗菌薬販売は原則として禁じられているため、この勧告は、サーベイランスによる科学的根拠の整備、抗菌薬の適正使用による耐性菌選択圧の軽減、感染対策の徹底による菌の施設内(院内)拡散の抑制の3点を意味する。

抗菌薬の適正使用による選択圧の軽減は、耐性菌の発生、拡散の抑制に重要である¹⁾。菌の院内拡散は、耐性菌の拡散に必須のステップであり、抗菌薬による選択圧とともに重要な因子である。同時に、外因性院内感染症の最初のステップでもあり、また、内因性感染症の難治化にも寄与する²⁾。これを踏まえて、耐性菌に取り組むことになるが、その科学的根拠を与えるのがサーベイランスによるデータで、それは、現状の把握、問題の検出、対策立案の根拠、対策の効果判定の根拠として用いられる。

筆者らは、1990年代の後半から、耐性菌による院内感染症の問題を憂慮し、当時より、2010年にWHOが挙げた4点の内、日本に当てはまる3点について、その必要性を指摘し、それに対する対策を進めてきた。その中で、筆者が主に取り組んだ、電子化による感染対策の高精度化について述べる。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) と電子化、標準化

JANISは平成9年(1997年)度より厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」(主任研究者 荒川宜親, 国立感染症研究所細菌・血液製剤部部長(当時), 現名古屋大学教授)によって、準備が行われ、平成12年度より事業化し、平成19年の更新を経て現在に至っている。

筆者は、平成10年度の途中より、当該の研究班に参加し、JANIS事業、特に検査部門の立ち上げに携わった。研究班では、東邦大学の山口恵三先生が検査部門の取りまとめをされており、その下で古谷信彦先生(現文京学院大学教授)が実務を支えられていた。40近い大学病院、公立病院の感染対策担当者を研究協力者として仕様の決定、試行を行っていた。

研究班では、早い時期から、検査システム、病院システムから自動的にデータを収集することを考えていた。筆者は、病原細菌学の研究者であったが、コンピューターを用いた社会調査、疫学調査のシステムを

開発した経験があり、さらに、臨床医でもあったことからデータの収集、集計、還元の方法について JANIS システムの立ち上げをお手伝いすることになった。

全国の施設にある検査システム、病院システムからデータを集める場合に、最も重要なのは、標準化である。コンピューターの間でやりとりするデータを、「メッセージ」と呼ぶことがある。標準化とは、「メッセージ」のルールを決めることで、どのようなデータを、どのような構文で、どのような単語を使って、さらに、いつ、どのような場合に、メッセージとするのかを、皆が使えるように決めて行くのである。

これは、言葉と同じで、使いやすい構文、単語で、間違いなく伝わるように工夫が必要になる。

当時は、検査結果を即時に送ることについて、様々な事情から困難と判断して、原則月一回、前月分をまとめて送ることにした。また、技術的な問題から、インターネットを用いた送信ではなく、フロッピーディスクを用い、郵送によってデータを集めるところからスタートしたが、将来、インターネットを介して即時にデータを送ることを視野に入れて、標準化を行った。今日まで、完全な即時のデータ送信は実現していないが、2DCM-web を利用する場合などに月途中までのデータの送信によってその日までのデータを処理する、即時送信に準じた運用が始まっている。

メッセージの構文、つまり、何を送るかという点について、多くの議論があった。当時の開発会社からは、1レコードの含むデータ量を小さくすることを求められたが、当時の技術的水準ですでにその必要がないと判断し、コンセンサスを得やすいように、必要と上がった項目については、出来るだけ多く取り入れるようにした。

メッセージに用いる単語の定義はボキャブラリー (vocabulary) と呼ばれ、具体的には、コードと定義の集まりであるコード表 (マスタ) として整備される。このいわゆるコードについても、多くの議論が研究協力者から上がった。コード保守 (maintenance) が円滑に行われるように、当時、公的機関、学会、またそれに準ずる団体が公表し、管理しているものを出来るだけ利用するようにした。すでにコードが割り当てられているものについてはそのまま利用し、コードのないものであっても、表として定められているものについては、それにコードを与えるようにした。これらの表やコードの掘り起こし、整理については、古谷信彦先生の力によるところが大きい。

細菌コードは、日本臨床衛生検査技師会で精度管理用菌コードとしていたものをもとに研究協力者の意見

を入れて改変した。長沢光章先生 (現東北大学病院) からの提案で「覚えやすい」ことに考慮して桁数を増やさずに4桁の数字コードを採用した。

コードが決定した後、メッセージの様式をフォーマットとして定義した。これらの決定については、出来るだけ、検査機器などからの出力を変換しやすいように配慮した。

保健医療福祉情報の標準化は、国際的にも HL7 (<http://www.hl7.org/>) などによって進められているが、細菌検査についてのコードの統一が実現していないことがデータ収集の大きな障害になっている。米国でも HL7 による地域ネットワークの試みが行われているが、菌名、薬剤名などがコード化されていないアルファベットの文字列として扱われていることが多く、ネットワークを構成する障害となっている³⁾。

JANIS のコードについては、検査機器メーカー、保健医療情報関連ベンダーのご協力によって、各メーカー、ベンダーの独自コード、施設の独自コードから JANIS のコードに変換する仕組みが、細菌検査機器、データ管理装置、細菌検査システム、感染対策システム、病院システムなどに整備されるようになった。さらに、外注検査会社 (衛生検査所) の多くも、JANIS 検査部門提出データを生成できるようになった。

一般に、コードの変換には誤差が伴う。例えば、JANIS のコードに、4402 *Acinetobacter baumannii* があるが、*Acinetobacter baumannii* と言う同定結果が、自動検査機器による表現型による同定結果であるのか、塩基配列決定などによるより精度の高い同定結果であるのか、あるいはどのような機器、どのような方法によったかによって、そこに含まれる菌が異なってくる。JANIS の場合は、一般臨床検査で用いられる細菌検査の結果という制限の中でコードの定義をしているが、コードだけが一人歩きして、違った意味 (命題) として用いられ、コード 4402 が、例えば、精度の高い同定検査の結果としての *Acinetobacter baumannii* として扱われると大きな誤差を生むことになる。同様の誤差は、用語の定義が複数ある場合には、常につきまとう。標準のコードを用いた場合も、同様の誤差は免れないが、1つの標準があれば、複数回の変換が避けられ、精度の低下は最小限に抑えられる。

標準化の恩恵は、同時代だけに止まらない。過去のデータも、全てを1つの標準に変換するのであれば、同様に、変換による精度の低下を最小限に出来る。

現在、JANIS 検査部門 (JANIS Clinical Laboratory Division: JCLD) には、全国 900 を超える施設から、培養陰性を含む全ての細菌検査結果が送られており、

その数は年間約 800 万件になっている (<http://www.nih-janis.jp/>)。これらのデータは全て、JCLD 標準フォーマット、JCLD 標準コードで送られている。また、これらのデータは、検査機器、データ管理装置、細菌検査システム、感染対策システム、病院システム、あるいは、外注検査会社のシステムなどによって検査データから自動的に生成され、インターネットを介して厚生労働省に送られている。送られているデータが標準化されているために、データは自動的に集計され、各施設に月報データとして、原則 2 日以内、多くの場合 1 日以内に pdf で還元されている。

JANIS では JCLD の標準が病院システムの標準化などにおいても標準として利用されるように、メッセージ、コードに世界標準として利用できる OID (Object ID) を定義して、「細菌検査・細菌感染対策関連メッセージに関するオブジェクト識別子 (OID)」として管理、公開している (<http://www.nih-janis.jp/material/oid.html>)。

国立大学共通ソフトウェア感染症管理システム (NUICS) と標準化感染症監視システム (SHIPL)

JANIS 検査部門 (JCLD) によるデータの標準化が実現し始めたことを受けて、データをサーベイランスデータとして用いるだけでなく、病院内での感染対策に用いるためのシステムの開発を行った^{4)~6)}。NUICS (National University Infection Control System)、SHIPL (Standardized Hospital Infection Primary Lookout) とともに、JCLD のメッセージを包含し、それぞれの目的に合わせて拡張したメッセージを通信に用いた。NUICS ではさらに標準化を進めるために、HL7-ver24 メッセージによる通信を実現した。一方、SHIPL では、外注検査会社との通信を実現するために、ハードルの低い CSV ファイルでの通信とした。何れも、JCLD のメッセージを基本としているために、コード変換や、コード定義の違いによる誤差を最小限に抑えることが出来た。

NUICS は、平成 11 年 (1999 年) に提案を行い、平成 13 年度、国立大学共通ソフトウェアとして開発を行った。最終的に平成 15 年度に完成している。一方、SHIPL は、大病院で利用できる感染対策システムとして NUICS が稼働したことを受けて、当初、中小規模病院で利用できるシステム (Small and medium-size Hospital Infection Primary Lookout) として、厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業) 「院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究」 (主任研究者 山口恵三 東

邦大学教授) によって開発をおこなった。研究班では複数の試行施設で研究班バージョンを稼働させたが、その後、大学病院などの大病院でも用いられるように、NUICS の機能を統合し、“Small and medium-size” の S を “Standardized” の S に改めた Standardized Hospital Infection Primary Lookout (SHIPL) として商品化され、NUICS の後継としての導入を含めて、現在全国 7 施設で稼働して成果を上げている。さらに、筆者の施設では、複数施設のデータを即時受信し解析できるシステムを開発し研究用に稼働させている⁷⁾。

アルゴリズム開発

標準化が進み、大量のデータが自動的に蓄積されるようになると、その利用が可能になるが、実際に、JANIS のデータあるいは NUICS、SHIPL のように、患者、診療科、病棟、検査時期、検査材料など、ある程度の背景情報と細菌検査の結果が標準化された形式で大量に蓄積された前例はなく、その有効利用についての方法は限られていた。筆者は、データを有効利用するための電算機手法 (アルゴリズム) の開発を行ってきた。

筆者は、耐性菌による院内感染には、抗菌薬による選択圧と菌の院内拡散が深く関わっていると考え²⁾、感染対策の強化を行い菌の院内拡散を抑止するために、菌の院内拡散を可視化する方法について検討した。それぞれの方法の詳細については、既刊の総説²⁾に譲りここでは概要について述べる。

1) 菌の異常集積の自動検出 (Probability-based Microbial Alert : PMA)

PMA は、何も起こっていない時にその菌が分離される率である base-line rate、ある期間に細菌検査の対象となった患者数、そのうちその菌が検出された患者数を用いて、その菌の分離が、全く偶然だけに左右されて起きたものかどうかを、偶然に起きたという帰無仮説で確率を計算し、もしその確率が低ければ、そのような菌の分離が偶然だけによるものでないとする、統計学の基本的な考え方を応用したものである。考え方としては、特定のサイコロの目が続けて出た場合にそれが偶然によるものか、サイコロに仕掛けがあるために起こったものかを判断する方法と同じである。偶然によらない場合は、同じ菌が施設内で拡がったなどの人為的な介入があったと判断し、菌の異常集積は菌の院内拡散などを示唆すると考える。集計期間は、短期間、長期間、両方の変化を見落とすことがないように、7 日、14 日、30 日のように複数の期間で集計す

る。実際には、すべての菌種について、病棟などのユニットごとに、複数の期間についての集計を毎日行うことによって、菌の院内拡散を自動的に指摘する。

2) Σ -alert (シグマアラート) と Σ -alert matrix (シグマアラートマトリクス)

PMAによる警告を、月ごとに集計すると、その月に、その菌の院内拡散がどの程度起きていたかを知ることが出来る。これを時間を横軸として棒グラフにすると、特定の菌に対する院内感染対策が有効に行われているかどうかの動向を的確に知ることが出来る。alertを積算して得られることから、これを、 Σ -alertと名付けた。 Σ -alertは、過去の問題の解析にも有用であることが分かっている⁹⁾。一方、複数菌の Σ -alertから集積を繰り返している菌の共通点を見つけることによって感染対策の問題点を見出すことが出来ることも分かった⁹⁾。そこで、 Σ -alertの棒グラフの部分を、カラーコード化することによって、ある施設の全分離菌種の数年分の菌の異常集積(院内拡散)の様子を一枚の方眼状の図にまとめた Σ -alert matrixを開発した²⁾。これによって、長期間の院内感染対策の状況を、わずかな揺らぎも見逃すことなく俯瞰できるようになった。

3) 2DCM (ツーディーシーエム)

もう一方で、個々の菌の院内での拡散状況を菌株レベルで可視化する方法として、アンチバイオグラムの自動分類と2次元キャリアマップ技術(Two-dimensional Carrier Mapping: 2DCM)を開発した²⁾¹⁰⁾。この技術は、1) 感受性パターンを自動分類して菌株を判別するアルゴリズムと、2) 分離された株を場所と時間によって2次元平面に展開し、1)によって分類した菌株のグループに色コードを振り当て、菌株の院内拡散を画面上にわかりやすく表示する2つのアルゴリズムによって構成されている。1)の感受性パターンの分類は簡単そうに見えるが、臨床細菌検査の誤差を受け入れることが必要になるために実際には複雑である。

倍々希釈法で測定されるMIC値では、いわゆる1管の差、MIC値の2倍の差は誤差の範囲となる。倍々希釈系の隣り合った2つの薬剤濃度の間に真のMIC値を持つ菌株のMIC測定値の分布は、その真の値と測定に用いた薬剤濃度の隔たりを変数とする確率変数の分布となるため、どちらか一方の値を正しいとは出来ない。つまり、隣り合った2つの値のどちらを示しても検査の間違いではなく、誤差範囲としなくてはならない。

例えば、1回測定したMIC値が4であった場合、

その値は、真のMIC値の値が何であるかによって、別の測定では、2となる可能性もあるし、8となる場合もあると言うことを、受け入れる必要がある。CLSIのSIR判定では、SとI、IとRの間にはMIC値で2倍の違いしかないために、1回の測定でIと判定された菌株は、次に、S、I、Rの何れとしても判定される可能性がある。

臨床検査では、検体によって感受性検査を行う薬剤が異なることがあるが、検査されていない薬剤も検査をすれば、S、I、Rのいずれかに判定されることになるので、Iの株と同じように扱う必要がある。

MIC値を判定に用いる場合には、AというMIC値を示した株はA/2、A×2の何れのMIC値を示した株とも同じ株である可能性が否定出来ないと判断して処理を行う必要がある。

論理的に感受性パターンの分類を行おうとするとこの部分が大きな障害となる。実際に開発を始めるまでは、2DCMのようなシステムがこれまで存在しなかったことが不思議に思えたが、おそらくこの問題が障害となっていたのだと考えた。最終的に、この問題を解決する方法を見出し、数学的に論理性が失われていないことを証明した。現在、2DCMではMIC値によるグループ分け、SIRによるグループ分け両者が実用化されている。

2DCM-web

2DCMは、全く新しいアルゴリズムによって構成したため、概念さえも理解しづらい面があった。このため、最初の研究用システムは、筆者自身が設計からプログラムの制作までを行った¹¹⁾。有用性に理解が得られ、商品化されたSHIPLに実装された²⁾。

SHIPLにおいて2DCMの実用性が確認できたため、これを、Webアプリケーション化しJANIS検査部門参加施設が自由に利用出来るようにすることを計画した。

2009年(平成21年)当時、すでに、SHIPLなどを用いて細菌検査の結果を詳細に調べることによって、菌の院内拡散などの院内感染の予兆となる現象をとらえることが出来、それを利用することでより確度の高い感染対策が可能になること(筆者らは「感染対策の高精度化」と呼んだ)が明らかになって来ていたがそれを可能にするシステムの導入は不活発であった。

システムの導入を行えば、院内感染症のリスクが明らかになり、これによって「高精度化」が進むのだが、システムを導入しないと、リスクを認知できず、そのためにシステムを導入する必要性も理解されないとい

う悪循環が存在することが分かった。厚生労働省医政局指導課におられた清哲朗先生（現岡山大学）とこの問題を話し合う中で、悪循環を良循環にする方策として、感染対策の精度を上げる努力に対するインセンティブ（incentive ご褒美）とリスク認知の促進を図る必要があろうと言うことになり、2DCMのようなシステムを適当な方法で多くの施設が利用出来る様になればリスク認知にもなり、無料で利用できれば、incentive にもなるだろうということになった。

何らかのシステムを無料で配付する場合には、バージョンの管理と著作権の問題を避けて通れない。さらに、国のシステムとして国民の血税で構築することを考えると、十分に低い経費で開発、維持を行えるようにする必要がある。SHIPLがMicrosoft Windows[®]上で動作するように作られていたことを勘案して、Microsoft ClickOnce[®]テクノロジーを用いてwebアプリケーション化を行い、これを2DCM-webと名付けた。

2DCM-webは、すでに還元情報としてCSVファイルで提供されていた、分離株ごとの検査情報を入力情報として利用することでシステムに新たな負担を掛けないようにした。2DCM-webの利用を希望する施設は、JANISにログインした後、還元情報のページから2DCM-webのボタンを押す。これによって、利用者のコンピューターに2DCM-webアプリケーション一式が一時的にインストールされる。起動した2DCM-webから解析対象とする期間を指定すると期間に応じてデータがJANISのシステムから2DCM-webに読み込まれる。その後の処理は、全て利用者のコンピューター上で行われ、JANISのサーバーには負担が掛からないようになっていた。利用者が2DCM-webを終了すると、プログラムは自動的にアンインストールされる。このような仕組みを用いることによって、すでに存在した2DCMのソフトウェア資産を最大限に利用し、webブラウザなどの制限を受けず、サーバーの負担を最小限に抑えながら、高度な処理を行うことが可能となり、さらに、著作権の問題もクリアしながら常に最新のバージョンを提供することが可能になった。

2DCM-webはSHIPL上の2DCMとは異なり、菌の異常集積の自動検出（PMA）、耐性菌の警告機能などのない環境で用いるために、エビカーブを表示する機能、特定の耐性菌が2DCM-web上ではっきりと分かるように表示する機能を加えた。2DCM-webはすでに500以上の医療機関が利用した。

電子化の将来

1) 耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ

一部の機器は、特定の条件の耐性菌、例えば、届け出が必要な耐性菌やこれまでに国内で検出されたことがないか非常にまれな耐性菌が検出された時に、検査機器、データ管理装置のレベルで警告を出す仕組みをすでに持っている。これらの機器を含めて、検査機器、データ管理装置、検査システムなどが共通に読み込むことが出来る菌の条件やその菌が検出された時に表示すべきメッセージ（例えば、「届け出をしてください。」「xxxに再検査を依頼してください、連絡先は、yyyです。」「特殊な耐性菌です。再検査をしてください。菌の保存を準備してください。」など）の様式を定義して公開しそれらの機器が読み込めるようにしようというものである。

実現すると、例えばJANISのサイトなどから、耐性菌の定義ファイルをダウンロードして検査機器などに読み込ませるだけで、常に最新の情報にもとづいて、適時にそれらのメッセージが表示されるようになる。特定の菌について、菌の収集などサーベイランスを行う場合、定義ファイルを適当な方法で配付すれば、そのファイルを受け取った施設で菌が検出された場合、検査機器などから、即時にサーベイランス対象であることを示すメッセージが発生するようになる。検査機器メーカー、保健医療情報システムベンダー団体などのreviewを経て、現在、実装試験のためのシステムを開発中であり、今年度中に、最終版とインターフェイスのサンプルを公開する予定である。

2) 菌の異常集積の自動検出（PMA）の簡易版（PMA light ; PMAL）とPMALを用いたΣ-alert, Σ-alert matrixの開発。

PMAをJANISのようなシステムで利用しようとする内容は複雑ではないが各施設に対して相当量の計算が、全体としては膨大な計算が必要となるため、そのまま、実装をすることは出来ない。そこで、あまり精度を落とさずにその計算量を大幅に減らす方法を検討し、実用化の目処が立ったので、実装のための開発を行っている。研究用システムで実用性が確認できれば、JANISのようなシステムで自由に利用出来る仕組みを作り、地域連携などにおいて、自施設の状況、他の施設の状況を俯瞰し、感染対策の改善に結び付けられるように提案して行きたいと考えている。

3) 地域、全国、地球レベルでの菌の拡散の可視化

施設を超えたデータの解析に2DCMを用いる試みはすでに行っているが、データ数が大きくなった場合に適当な処理を行う方法が見つかっていない。JANIS

レベル（年間1千万件）あるいはその10倍のデータを数年にわたって検討できる方法について検討を行いたいと考えている。耐性菌の拡散は、すでに一地域、一国に止まるものでも医療現場に止まるものでもない¹²⁾¹³⁾。これらの関係については、今後、次世代シーケンサーなどによる塩基配列解析によって明らかにされて行くと考えが、一方で、拡がりの監視には、感受性パターンを用いた解析が威力を発揮すると考えている。JANISの調査を他の国に適用することも可能であり、国、環境を超えたデータ蓄積も可能性がある。データ蓄積を予測して適切な処理法を考えておきたい。

4) 「感染対策の地域連携支援システム (Regional Infection Control Support System ; RICSS)」構想

感染対策の地域連携において、連携病院間のデータ収集、集計還元によくの人手が掛かっていることを受けて、これを、自動化する方法について検討した。調査によって収集され還元されているデータは、感染対策の実施状況の指標とその成果 (outcome) の指標であることが分かった。全国の地域連携で用いることが出来るようにする場合、収集データの標準化が必要になるが、全国を一台のサーバーで支援するようなシステムを構成した場合、効率よく地域連携を支援できるだけでなく、感染対策の実施状況とその成果に関する全国データを収集できることになる。このようなデータはこれまでなく、また施策の策定、評価に有用である。

手掌消毒薬の使用状況などの情報は、今のところ手入力に頼らざるを得ないが、耐性菌の分離状況や血液培養の状況はJANIS検査部門に報告されているデータから得ることが出来る。抗菌薬の使用状況については、医事システムから実施情報、処方情報としてとることが可能であり、保健医療情報システムの標準化が進む中で、自動化が可能になると予測できる。

筆者らは、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「医療機関における感染制御に関する研究」(八木班)において、RICSS構想を提案し、基本仕様の整備を行っている。また、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「抗菌薬使用動向調査のWebシステムの構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」(村木班)と連携し、抗菌薬使用情報を適切に収集する方法について検討している。

実現すれば、JANIS、さらにJANISにこれから加

えることを期待出来るPMAL、PMALを用いたΣ-alert matrix、あるいは、菌の地域、全国拡散を評価するシステムなどと有機的に結びつけた包摂的なシステムとなることが期待できる。

おわりに

細菌検査の結果は細菌感染症の診断、治療を行う上で重要な情報である。一方、本稿において細菌検査の結果を詳細に解析することで、院内感染の検出、感染対策の策定、評価に必要な情報が得られること、さらに、抗菌薬の適正使用の評価などを含めた耐性菌による院内感染に対する総合的対策において細菌検査が重要な役割を果たすであろうことを示した。

前世紀の後半、1980年代後半に抗菌薬の発売は年間5件を上回り、有効な抗菌薬が枯渇することはないと考える人が多かった。そんな中で、細菌検査の結果は感染症が治った頃に報告される、次々と抗菌薬が発売され検査項目にない抗菌薬についてどのように扱うのか分からない、細菌検査を行わなくても、抗菌スペクトラムが広く抗菌力が優れた「良い薬」を使えば感染症治療に困ることはないなどの理由から、細菌検査を軽んじる風潮があったように記憶している。

今日においても、感性菌が原因で合併症のない感染症では治療に難渋することが少ないために、感受性検査の結果が来た頃には、感染症が軽快しており、感受性検査の結果は確認されないままに終わる、あるいは細菌培養をしないで抗菌薬投与を行うことがしばしばあり、細菌検査技師さんから、「うちの先生たちは細菌検査の結果を見てくれない」と言う声を良く聞く。

本稿で示したように、耐性菌による院内感染症が先進医療の安全な実施を脅かしている今日、細菌検査の役割は、個々の患者の治療のみを目的とした検査から、個々の患者の治療と耐性菌による院内感染症対策を目的とした検査に変わりつつあると考える。このような状況を理解した上で、臨床細菌検査の将来像を描いて行くことが大切であると考えます。

個々の患者の治療を目的とした細菌検査では、迅速な同定と、迅速で臨床での抗菌薬使用に即した感受性検査が求められるであろう。耐性菌による院内感染対策のためには、精度と費用のバランスが取れた検査、疫学に適した感受性検査が必要になるであろう。

耐性菌時代に医療の安全を確保するために、臨床細菌検査の果たす役割を再認識し、検査に携わる臨床検査技師の皆さんが誇りを持って役割を全うされること、そして臨床細菌検査に適切な資源の配分が行われるように願う。

臨床細菌検査は、細菌感染症診断治療の礎であり、耐性菌と戦う戦士である。

謝辞：本稿の内容は、池康嘉（群馬大学）、山口恵三（東邦大学）、古谷信彦（文京学院大学）、松本哲哉（東京医科大学）、村上啓雄（岐阜大学）、荒川直親（名古屋大学）、八木哲也（〃）、柴山恵吾（国立感染症研究所）、鈴木里和（〃）、八東眞一（日高病院）、本間操（都立松沢病院）各先生をはじめとする多くの志を同じくする方々のご努力のたまものです。ここに深謝致します。

利益相反：筆者は、JANISの受託、SHIPLの商品化を行っている（株）キーウェアソリューションズとコンサルティング契約を結び、それらの情報管理、情報処理、情報還元、システムの改良、普及などの指導、支援を行っている。

文 献

- 1) 日本環境感染学会 多剤耐性菌感染制御委員会編, 藤本修平. 2011. 「耐性メカニズムと耐性伝播」(「日本環境感染学会 多剤耐性アシネトバクター・パウマニ (multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*) 等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー」第1版). 環境感染誌 26: S2.
- 2) 藤本修平. 2014. 感染対策サーベイランスにおける新しい取り組み—耐性菌時代の院内感染対策と2DCM-web—. 化学療法の領域 30: 224 (1108)-238 (1122).
- 3) Rosenman, M, K Szucs, S,ME. Finnell, et al. 2014. Early Implementation of a Regional Electronic Infection Control Network Using Parsed Microbiology Culture Data. IDweek 330, abstract.
- 4) 藤本修平, 池 康嘉, 酒巻哲夫, 他. 2002. 国立大学医学部附属病院共通ソフト「感染症管理システム」の開発 (Universal Infection Control Computer System for National University Hospitals.). 医療情報学 22: 546-547.
- 5) 藤本修平, 富田治芳, 池 康嘉. 2007. (特集病院感染対策にかかわるサーベイランス)「サーベイランスの電子化」. Medical Technology 35 (5): 449-455.
- 6) 八東眞一, 高橋正樹, 阿久澤まさ子, 他. 2009. 【感染管理に役立つ基礎知識 今すぐできる検査室の貢献】外注検査を感染対策に効率的に取り入れる方法. Medical Technology (0389-1887) 37: 362-366.
- 7) 藤本修平. 2010. 分担研究「厚生省 JANIS 事業の安定運用と改善及び院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの研究」. 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)「新型薬剤耐性菌等に関する研究」(H21-新興一般-008).
- 8) 藤本修平. 2006. 院内感染対策サーベイランスの効率化に関する研究. p. 129-208. 厚生科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 薬剤耐性菌の発生动向のネットワークに関する研究 平成 17 年度 総括研究報告書.
- 9) 藤本修平. 2007. 薬剤耐性菌情報等に関する情報伝達・解析システムの改良・強化. p. 98-150. 厚生労働科学研究費補助金・新興・再興感染症研究事業平成 18 年度報告書.
- 10) 藤本修平. 2011. 「antibiogram の自動分類と二次元キャリアマップ(2DCM)」による院内感染対策. IASR 32: 9-10.
- 11) 藤本修平. 2009. 分担研究「薬剤耐性菌情報等に関する情報伝達・解析システムの改良・強化」. 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌等に関する研究」(H18-新興-11) 総括研究報告書.
- 12) Martinez, J.L. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. Science 321: 365-367.
- 13) Wright, G.D. 2010. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? Curr Opin Microbiol 13: 589-594.

Clinical Laboratory Combats Multi-Drug-Resistant Bacteria; Converting Bacterial Test Results into Resources for High Precision Infection Control with Computer Systems

Shuhei Fujimoto

Department of Bacteriology and Bacterial Infection, Division of Host Defence Mechanism,
Tokai University School of Medicine

The emergence and spread of multi-drug-resistant bacteria puts hospital patients at risk. The development of new antimicrobials against drug resistant strains is lagging far behind. Collecting scientific data relating to drug-resistant bacteria by surveillance, the rational use of antimicrobials to reduce antimicrobial selective force, and the prevention of intra-hospital bacterial dissemination by strict adherence to infection prevention measures are of increasing importance. We (my collaborators and I) took the situation seriously and have prepared and successfully implemented the Japan Nosocomial Infection Surveillance (JANIS) System, Standardized Hospital Infection Look-out (SHIPL) System, and the 2DCM-web System on JANIS Clinical Laboratory Division. This manuscript outlines strategies to realize the automatic conversion of clinical bacterial test results into inter- and intra-hospital surveillance data, to detect and visualize intra-hospital bacterial dissemination, and to evaluate appropriateness of antimicrobial usage.

An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation

D. Minh Nguyen¹, Hiroshi Deguchi², Manabu Ichikawa³, Tomoya Saito⁴, and Shuheji Fujimoto⁵

^{1, 2, 3, 4}Department of Computational Intelligence and Systems Science,
Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology, Japan
Suzukakedai Campus: 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa, 226-8502 Japan

⁴Department of Health Crisis Management, National Institute of Public Health, Japan
2-3-6 Minami, Wako-Shi, Saitama, 351-0197 Japan

⁵Department of Bacteriology and Bacterial Infection, Division of Host Defense Mechanism,
Tokai University School of Medicine, Japan
143 Shimokasuya Isehara, Kanagawa, 259-1193 Japan

¹nguyen09@cs.dis.titech.ac.jp; ²deguchi@dis.titech.ac.jp;

³ichikawa@dis.titech.ac.jp; ⁴ts@biopreparedness.jp; ⁵sfujimot@tokai-u.jp

Abstract-The purpose of the research is to develop a framework to assess the risk of a highly contagious and mortal influenza-like illness infection to health care workers in a hospital under different scenarios of infection control. The method is to build an agent-based model for simulating infection of the virus in the hospital and use an open-source software to visualize a risk graph of infection. The simulation results show a high risk of infection among health care workers who directly take care of inpatients and the evidence of the risk is visualized in the form of graphs. The research contributes a novel risk assessment for hospital staff to prepare for an influenza pandemic in the future.

Keywords- Nosocomial Infection; Infection Control; Agent-Based Simulation; Risk Assessment

I. INTRODUCTION

Nosocomial infections, also known as hospital-acquired infections (HAI) occur worldwide which represent a major source of morbidity and mortality for hospitalized patients [1]. Influenza A virus is among the most severe and frequent causes of hospital-acquired viral respiratory illness and infects persons in all age groups, especially in patients older than 65 years old or children [2]. Influenza can be transmitted between patients and health care workers (HCW) in the hospital settings. Contact with high-risk patients is an important potential source of influenza exposure for HCW. The US Center for Diseases Control (CDC) recommends vaccination prophylaxis for HCW, with particular emphasis on patient-care staff. Quarantine measures, including isolating patients who have symptoms of influenza from the others, HCW washing hands and wearing mask and restricting hospital visitors are also recommended [3].

In recent years, with the worldwide spread of severe acute respiratory syndrome (SARS) and the 2009 influenza pandemic, research in infection prevention and control in hospitals become increasingly important. Computer simulation can be an experimental and educational tool for hospital administrators to test strategies for controlling nosocomial infections. A Monte Carlo simulation model was developed for the spread of antibiotic-resistant bacteria in hospital units [4]. Recently, several agent-based simulation models have been used to simulate nosocomial transmission in health care settings [5–8]. Agent-based simulation or agent-based modeling (ABM) is a system approach [9, 10], of which the bottom-up architecture can be used as an efficient tool to get macro-level statistical experiment results from micro-level evolution of agent interactions. These models have exploited the advantage of agent-based modeling to evaluate the efficiency of infection control measures against nosocomial infection. Although agent-based modeling is still a relatively new methodology and its application to infectious disease control is only introduced recently, it offers many advantages in integrating real data such as electronic medical record information or sensor information. An integration of these real data with ABM shows a high potential of a novel risk assessment for infectious disease control.

Another system approach that recently gains a lot of interest in epidemiology is social network analysis [11]. A social network for contacts sufficient to transmit influenza has been constructed and analyzed [12]. The usage of contact network analysis is to capture interactions that cause the spread of diseases [13, 14]. Contact network approach is relatively applied in large-scale model (countrywide or global) rather than small-scale model (community, hospital). Especially, relatively little work exists in applying contact network analysis to nosocomial infection. Since most of pathogen transmissions in healthcare settings occur via close contact, either between healthcare workers (HCW) or between HCW and patients, the aim of the research is

to visualize and detect those contacts.

II. SIMULATION FRAMEWORK

A. Simulation Model

Simulation model was built under several assumptions.

- An agent is autonomous individual which represents a patient or a visitor, a doctor, a nurse or a hospital staff. An agent has the following parameters: sex, age group, job, vaccination status, health condition, and infection status.
- An agent is goal-oriented, having a set of rules of behaviors to achieve its own goal. The rule of behavior depends on the own state. For example, a doctor agent commutes to the hospital at 8am, takes care of patients and then goes back home at 5pm. Another instance is that if a patient has a high fever and a cough, then he goes to hospital to search for consultation and medical care.
- An agent interacts with other agents in the environment when they are there. The environment is called a “spot”. Each spot in the model represents a room in the hospital. For example, a patient agent comes into a consultation room to meet a doctor. After examination, as prescribed by the doctor, the patient agent can be either hospitalized or advised to go home.
- Spot and agent can communicate and exchange information. For example, an agent can read the waiting list in the reception desk and wait for its own turn.
- An agent is accepted to interact freely with every spot, but direct interactions with other agents are prohibited. The interactions between agents are made indirectly via spots.
- Time of the simulation is modeled in discrete time steps. Each time step lasts for 10 minutes, which is considered to be appropriate for modeling human activities in the hospital. The simulation starts at time step zero and proceeds as long as desired, or until all the agents are out of action. The format of simulation time is dd/hh/mm (day/hour/minute).
- The simulation model contains some elements of randomness. For instance, the agents have initial physical condition that is assigned from a random distribution every day in the simulation.

The simulation model is developed with an agent-based simulation language called SOARS (Spot Oriented Agent Role Simulator) [15, 16]. The simulation engine and related built-in functional objects are implemented in Java language.

Figure 1 describes the organizational structure of a typical hospital. The hospital consists of a reception desk, a waiting room, a consultation room, a laboratory, a dispensary, a nurse station, a staff room, a doctor room, a locker room and 4 wards. It is assumed that there are 18 nurses working in 3 shifts a day, 7 doctors working in rotation, 1 clerk, 1 receptionist, 1 examiner, 1 dispenser, 1 cashier and 1 cleaner. Agents' activity pattern is described in Fig. 2.

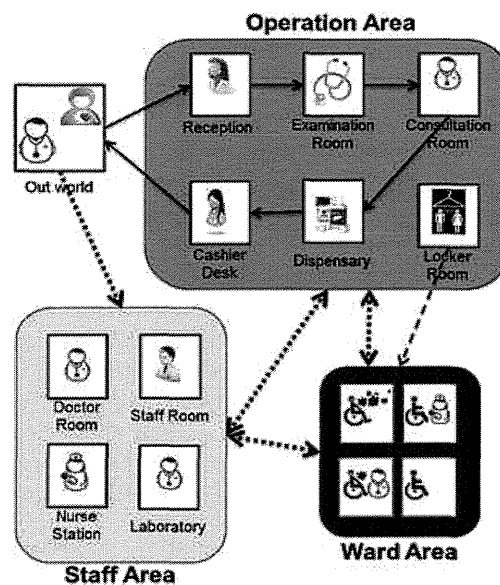


Fig. 1 Structure of an artificial hospital. Arrows illustrate movement directions of agents in hospital. Solid lines illustrate movement directions of patient and visitor agents, dot lines illustrate movement directions of health care worker agents

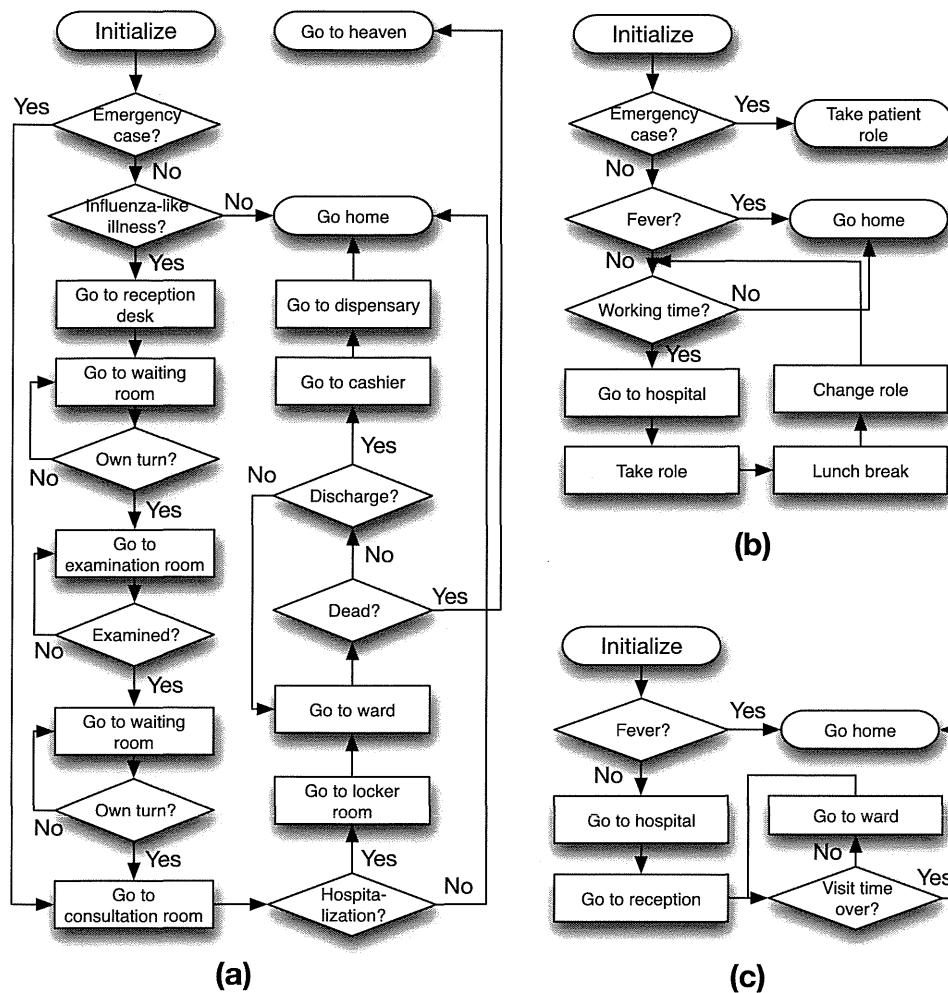


Fig. 2 Flowchart of movement of patients (a), healthcare workers (HCW) (b) and visitors (c) in the hospital

B. Infection Process Modeling

In this study, influenza-like illness (ILI) symptoms are defined as fever ($>100^{\circ}$ F) and cough or sore throat. There are three types of infection relevant to influenza are contact transmission, which are droplet transmission, and airborne transmission [17]. Traditionally, influenza viruses are believed to spread from person to person mostly through droplet transmission. These droplets travel only short distances (< 6 feet) and do not stay suspended in the air. Airborne transmission via small particle may also occur. Those particles, in contrast to droplets, can remain suspended in the air. Another indirect transmission involved with influenza infection is hand transfer from contaminated surfaces to mucous membrane of nose or mouth. However, the relative distribution of influenza transmission by these three types have not been established yet [18].

In this paper, infection process of the disease is modeled under the following assumptions. A novel contagious and deadly influenza-like illness emerges and spreads in a community. It causes an outbreak in the community hospital.

- Influenza-like illness symptoms are cough or sore throat, plus measured fever, shortness of breath and need for hospitalization.
- The virus is transferred via both droplet and airborne transmission.

The calculation of infection probability based on the interactions of agents within the environment is described below [20]. Let's have a set of agent i who exists in a set of location (we call "spot") k . Define Agent Virus Excretion Level ($AVEL$) of agent i at time t ($0 \leq AVEL[i](t) \leq 1$) as scale of virus excretion of the agent at the specific time. This parameter depends on the disease state of the agent (See TABLE I). Define Agent Hazard Level of an agent i at time t ($AHL[i](t)$) as the amount of virus excretion of the agent into the environment at the specific time. Then,

$$AHL[i](t) = AVEL[i](t) \times VEP[i](t) \quad (1)$$

, where Virus Excretion Protection ($0 \leq VEP [i](t) \leq 1$) represents the effects of protection measures (e.g., mask wearing) on virus excretion of the certain infected agent. The smaller VEP , the more effective the protection measure is (See TABLE III).

Define Spot Contamination Level $SCL[k](t)$ as the level of virus contamination of a spot k at time t . Contamination level of the spot in the certain time t is the sum of virus excretion of agents in the spot and the contamination level of the spot at time $(t - 1)$.

$$SCL[k](t) = \sum_{i \in Spot[k]} AHL[i](t) + SCL[k](t - 1) \times SSL[k](t) \tag{2}$$

Where Spot Sterilization Level ($0 \leq SSL[k](t) \leq 1$) represents the effects of attenuation and sterilization on the certain spot. The smaller the SSL , the more effective the protection measure is (See TABLE III).

$$ACL[i](t) = ACL[i](t - 1) \times AF [i](t) + SCL[k](t) \times VD[k] \tag{3}$$

Define Agent Contamination Level $ACL[i](t)$ as the amount of virus that an agent i has absorbed from the spot k where he stands at the specific time t , where Attenuation Filter ($0 \leq AF [i](t) \leq 1$) represents the effect of attenuation protection on infection (e.g., hand washing) (See TABLE III) and Virtual Density ($0 \leq VD[k] \leq 1$) represents the density of the spot k (the bigger place, the smaller VD).

When an agent i at time t absorbs a significant amount of influenza virus, he will be infected and his state will change from susceptible to infected. The probability of agent i at the time t to get infected is calculated as below.

$$p[i](t) = 1 - \exp[-PC[i](t) \times ACL[i](t)] \tag{4}$$

Where $PC[i](t)$ is the Physical Condition of agent i at time t ($0 \leq PC[i](t) \leq 1$). Physical condition depends on vaccination status, health condition, age, and sex. The healthier agent (smaller PC), the smaller infection probability is. If the agent is immune to the virus, PC is equal to 0, which means probability of infection is equal to 0.

Pathological transition of the disease is described in Fig. 3. Infection levels were categorized and defined into several states below [20].

- State of “0” denotes pre-infection state (susceptible to infection).
- State of “1” represents state of infection. Agents stay in this state for 3 days. This is the incubation period of the disease.
- State of “2” is designated as infection state with apparent symptoms. The probability of changing state from “1” to “2” is 0.8.
- State of “2m” represents the mild case of infection. The sequence $2m \rightarrow 3m \rightarrow 5 \rightarrow 0i$ represents state transition of recovering without apparent symptoms. The sequence $2 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 0i$ describes state transition of recovering with apparent symptoms.
- State of “3s” denotes serious case of infection. The symptoms are severe influenza-like illness with cough or sore throat, plus measured fever, shortness of breath and need for hospitalization.
- State of “4c” represents critically ill infection state. For patients in this state, clinical treatment in the hospital helps them to recover. The sequence $4c \rightarrow 4m \rightarrow 5 \rightarrow 0i$ describes the recovering route. Inpatients at the state of “5” are recommended to discharge from hospital.

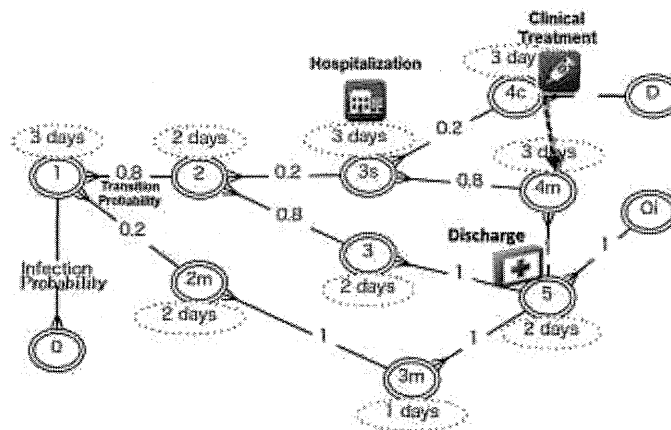


Fig. 3 State transition of influenza-like illness with high contagion, high mortality and clinical pathway for infected patient

Table I below describes the disease states and values of Agent Virus Excretion Level ($AVEL$). These values are assigned in corresponding to definition of the disease states. It is believed that influenza virus can be transmitted from infected people to others from 1 day before symptoms develop and up to 5 to 7 days after becoming sick (CDC).

TABLE I DISEASE STATE DEFINITION AND VALUE OF AGENT VIRUS EXCRETION LEVEL (*AVEL*)

State	Definition	Fever	<i>AVEL</i>
0	Not infected	No	0.0
1	1 st state	Little	0.2
2	2 nd state	High	0.6
2m	2 nd mild state	Little	0.4
3	3 rd state	Little	0.6
3m	3 rd mild state	Little	0.5
3s	3 rd serious state	High	0.6
4c	4 th critical state	High	0.5
4m	4 th mild state	Little	0.5
5	Recovered state	No	0.0
0i	Recovered with immunity	No	0.0
D	Death	No	0.0

III. SIMULATION PARAMETERS

Simulation parameters are summarized in TABLE II. However, these parameters can be changed to adapt to any community and hospital. Simulation is executed in 30 days and repeats 30 times. The simulation program generated 30 files of each log files. The log files contain information on each agent and each spot at each hour in 30 days. The information on each agent included name, job, disease status, immunity status, influenza virus contamination level, probability of infection, etc. The information on each spot included the level of contamination. Simulation log files also included the numbers of outpatients, inpatients, number of infected HCW, number of visitors, list of infected HCW, list of contacts of each agent, etc.

Preventing transmission of influenza virus within healthcare settings is important for hospital management. Spread of influenza virus can occur among patients, HCW, and visitors; in addition, HCW may acquire influenza from persons in their household or community. The fundamental elements of nosocomial influenza infection control include influenza vaccine campaign, respiratory hygiene, monitoring HCW's health, droplet precautions, hand hygiene, environment sterilization and managing visitor access and movement within the facility [18].

Values of parameters for infection control measures are shown in TABLE III. Vaccinating children, adolescents, and young adults seems to be an appropriate vaccination strategy to reduce morbidity of the disease [21]. Based on studies of efficacy comparison of several hand hygiene products [22] and masks [23], we set values for hand hygiene and droplet precaution control measures. Biological efficacy and rate of recontamination (parameter *SSL*) is adopted from [24].

To study the impact of infection control on nosocomial infection, we vary parameters of infection control in 4 scenarios. Parameters for the four scenarios are summarized in TABLE IV. High Control and High Vaccine scenario represents for the circumstance of hospital with high resource of infection control and vaccination rate in the community is high. Scenario of Low Control and Low Vaccine represents the circumstance of hospital with low level of infection control and vaccination rate in the community is low.

Since simulation model is an abstraction of the real world, each parameter setting corresponds to the set of assumptions made by the model. The strength of simulation is that it can simulate the real world as in a variety of circumstances. Experiments can be set up and repeated many times, using a range of parameters. Those parameter changes can be made by using experimental setting function of SOARS [16].

TABLE II DESCRIPTION AND VALUE OF SIMULATION PARAMETER

Simulation parameters	
Simulation time	30 days
Simulation replication	30 times
Time step	10 min
Log time	1 hour
City population structure	
Total population	10,000 people
Age distribution	Proportion

Child: 0- 4 y/o	8.5%
Teenager: 5- 14 y/o	16.5%
Adolescent: 15-19 y/o	10.2%
Adult: 20- 34 y/o	26.0%
Middle-aged: 35-59 y/o	29.9%
Elderly: Over 60 y/o	8.9%

Hospital structure	
Number of doctors	7
Number of nurses	18
Number of beds	28
Number of outpatient	Average of 60/day
Number of visitor	Average of 20/day

TABLE III DESCRIPTION AND VALUE OF INFECTION CONTROL PARAMETER

Vaccination Target	(Probability of vaccination)
Child	0.3
Teenager	0.5
Adolescent	0.2
Adult	0.2
Mid-aged	0.15
Elderly	0.1
Vaccinated Population	(Probability of vaccination)
High	20%
Medium	10%
Low	5%
Mask wearing	(Value of V_{EP})
No mask	1.0
Surgical mask	0.5
N95 mask	0.1
Hand Hygiene	(Value of AF)
Soap and water	0.62
Alcohol-based hand rubs	0.73
No treatment	1
Environmental Infection Control	(Value of SSL)
No cleaning	0.6
After cleaning	0.4
After HPV decontamination	0.03
Monitor and Manage Ill Healthcare Personnel	Not to go to work, or if at work, to stop patient-care activities, leaving work.
Patient Isolation Policy	Isolate critical influenza patients from patients of other diseases and from visitors.
Patient Isolation Policy	Isolate critical influenza patients from patients of other diseases and from visitors.
Manage Visitor Access	Limit visitors' access. Check visitors' temperature before entering the hospital.

TABLE IV INFECTION CONTROL PARAMETER OF FOUR SCENARIOS

Scenario Name	A	B	C	D
Infection Control	High Control	High Control	Medium Control	Low Control
Vaccinated Population	High Vaccine	Medium Vaccine	Low Vaccine	Low Vaccine
Hand Washing	Soap and water	Soap and water	Alcohol-based hand rubs	No
Mask	N95	N95	Surgical	No
Patient Isolation	Yes	Yes	No	No

Cleaning	Yes	Yes	Yes	No
HPV Decontamination	Yes	Yes	No	No
Vaccinated Population	2000 (20%)	1000 (10%)	500 (5%)	500 (5%)

IV. SIMULATION RESULTS

We demonstrate simulation results by macro and micro analysis. In micro analysis, the number of infected patients and health care workers are observed in one month. Macro analysis is performed by calculating of the amount of virus in spots and in agents, respectively.

A. Macro Analysis

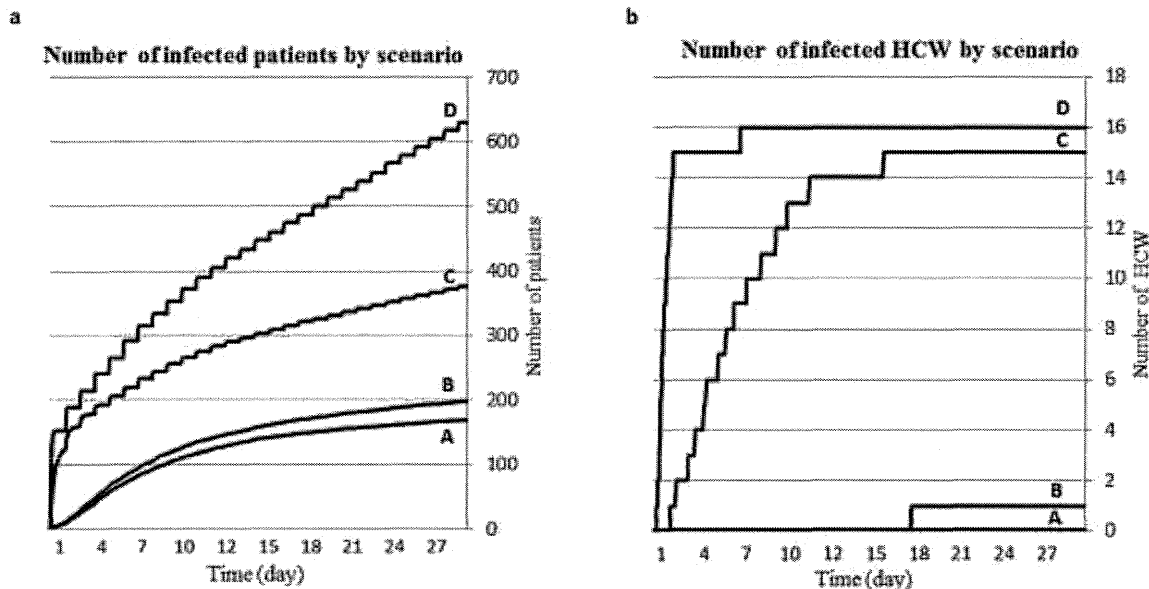


Fig. 4 Variation in average number of infected patients and health care workers (HCW) over time in the four scenarios

The aggregate number of infected patients and HCW are displayed in Figure 4a and Figure 4b, for each scenario A, B, C, D. In Figure 4a, the number of infected patients increases rapidly from 168 in scenario A and 198 in scenario B to 377 in scenario C and to 630 patients in scenario D. The relative standard deviations differ from one scenario to another, but converge around 10% in 30 days. The number of infected patients shows an increasing trend after 30 days, however with a considerably lower speed as compared to the high increasing rate at the early stage of the simulation. The infected rate among outpatients for each scenario A, B, C, D is 9%, 11%, 24% and 39%, respectively (the average number of outpatients in scenario A, B is 1800 and in scenario C, D is 1600, respectively). Note that the simulation model counts the number of people who are infected within the whole hospital, so these ratios indicate the infection risk level for every patient who is present at the hospital.

In Figure 4b, the average number of infected HCW increases dramatically from 0 and 1 in scenario A and B to 15 and 16 in scenario C and D. The relative standard deviations of number of infected HCW in scenario A and B were not calculated (since the average number is between 0 and 1). The relative standard deviation of number of infected HCW in scenario C and D converges at 14% and 17%, respectively. The number of infected HCW sees an exponential increase in scenario C and D within 2 weeks but levels off afterwards. The infection rate among HCW is 0%, 3%, 50% and 53% in scenario A, B, C and D, respectively. The simulation results imply that infection control plays a significant role in protecting HCW from nosocomial influenza infection.

To shed more light on which infection control has the most impact on preventing nosocomial influenza in HCW, we have simulated three more scenarios. In these scenarios, same low vaccination rate (3%) was set. In scenario E, high infection control measures were implemented. In scenario "E – washing hand" and "E – wearing mask", staff washing hand and wearing mask were excluded, respectively. The number of infected HCW in each scenario is shown in Figure 5. The result shows that staff washing hand combining with wearing mask could significantly reduce the number of infected HCW.

Although washing hand and wearing mask control measures were recommended worldwide, the extent to which these measures can help prevent influenza transmission has not been firmly established. Recent studies have evaluated the efficiency of those control measures [25, 26]. The authors agree with the suggestion that use of masks should always be paired with regular hand washing. In the circumstance of limited vaccine availability, using surgical mask and washing hand with soap, which are relatively inexpensive and practical, could be a good strategy in nosocomial influenza infection.

TABLE V INFECTION CONTROL PARAMETER OF ADDITIONAL SCENARIOS

Scenario Name	E	E – washing hand	E – wearing mask
Hand Washing	Soap and water	No	Soap and water
Mask	Surgical	Surgical	No
Patient Isolation	Yes	Yes	Yes
Cleaning	Yes	Yes	Yes
HPV Decontamination	No	No	No
Vaccinated Population	300 (3%)	300 (10%)	300 (3%)

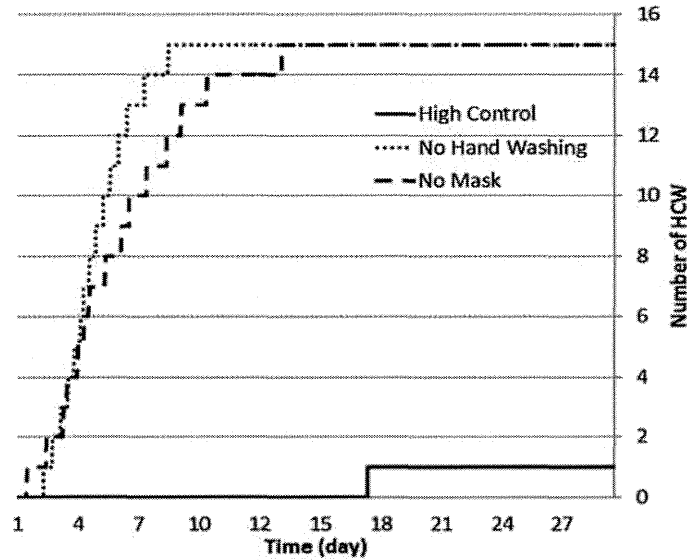


Fig. 5 Variation in average number of infected health care workers (HCW) over time in scenario E, scenario E with no staff washing hand and scenario E with no staff wearing mask.

B. Micro Analysis

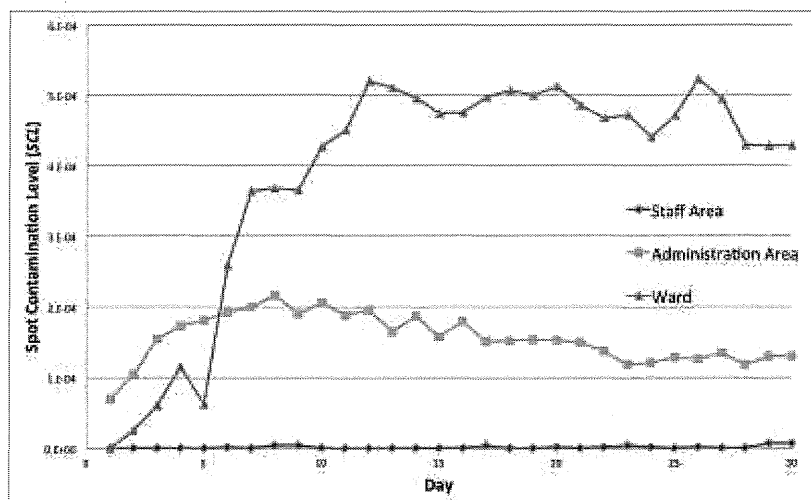


Fig. 6 Variation of Virus Contamination of areas in the hospital in scenario A

In section II.B, we have demonstrated the algorithm to calculate the amount of virtual influenza virus existing in spot and agent. Spot Contamination Level (*SCL*) at the certain time *t* is the sum of total amount of virus excretion of agents in the spot and the contamination level of the spot at time (*t* - 1). It depends on the number and the disease condition of infected agents existing in the spot. Figure 6 shows the average contamination level of Ward area, Administration area and Staff area in scenario A of High Control and High Vaccine. The results show that the Ward area is the most contaminated.

The Administration area ranks the second while the Staff area is almost clean. The result implies that wards in hospital are likely to be contaminated with influenza virus when an outbreak of influenza emerges in the community.

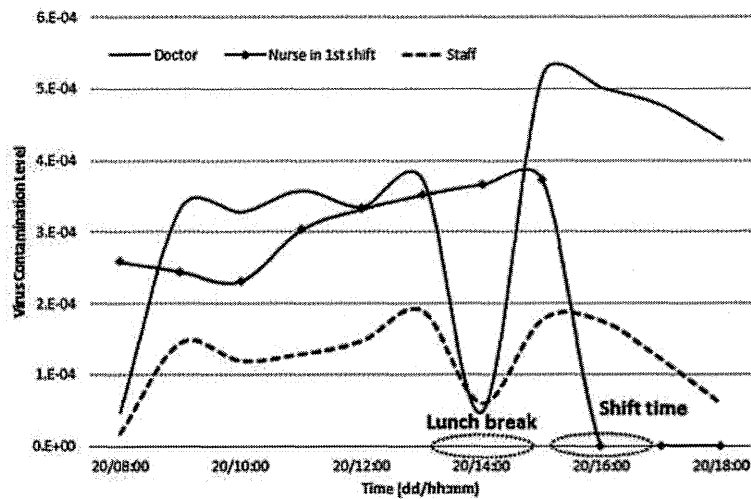


Fig. 7 Variation of virus contamination level of HCW in a working day in scenario A

Agent Contamination Level $ACL[i](t)$ is the amount of virus that an agent i has at the specific time t . Figure 7 describes the average virus contamination level of doctors, nurses and other staff in working time in 20th day when the number of inpatients reaches its peak in the scenario of A [High Control High Vaccine]. The average virus contamination level of doctors and nurses are higher than those of other staff. This could be explained by the fact that doctors and nurses work in ward area more than other staff. Sharp drops recorded in the contamination level among HCW strongly correlate with daily routines of the HCW concerned. The virus contamination level of doctors and other staff falls to their troughs at the time of lunch break (from 13:00 to 14:00). The virus contamination level of nurses also decreases rapidly when they change their shift and leave the hospital.

The conclusion of micro analysis is that doctors and nurses, who provide direct care to influenza patients have higher risk of catching influenza virus within the hospital. This conclusion supports long-standing belief in hospital infection control that annual influenza vaccination should be required for every health care worker who has direct contact with patients.

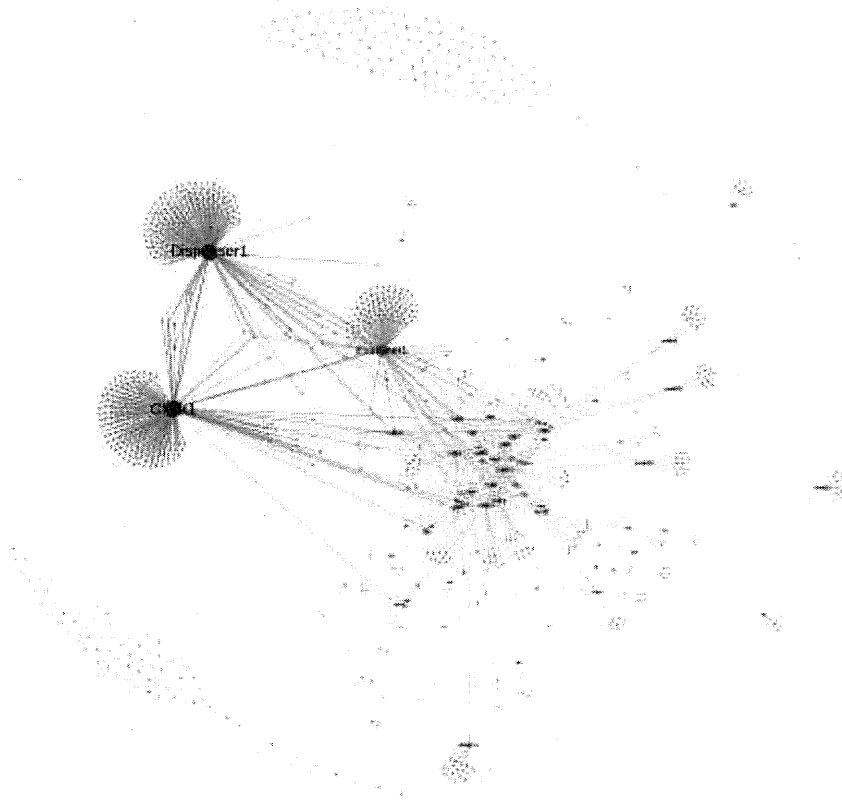


Fig. 8 Visualization of contact network in scenario D

V. ANALYSIS ON CONTACT NETWORK

We analyze the contact network, which is generated by interactions of agents in the simulation of scenario D. We assume that once two agents come into the same spot, one contact is made between them. Each agent carries a contact list of agents who are in the same spot with him at the time *t*. The contact lists vary by time when agents are moving inside the hospital. The log of contact lists is converted to .csv file in order to be imported to Gephi [27], an open source graph visualization software.

Figure 8 illustrates the visualization of contact network, which we call “risk graph”. Each node in the graph represents an agent in the simulation model. Lines in the graph illustrate aggregate of contact between agents the simulation of scenario D. The thicker the line, the more frequent contact between the agents has been made. The size of the node is proportional to the degree, which indicates amount of contact that he had made. The layout of the graph is Force Atlas, in which the connected nodes are attracted into the center of the graph and unconnected nodes are pushed out off the outside.

Visual conclusions of the risk graph:

- The dispenser, the clerk and the examiner (there is only one dispenser, one clerk and one examiner in the hospital) nodes are the three biggest nodes (in degree). It implies that the three health care workers have made the most contacts with patients. However, most of the contacts were made with outpatients, so the nodes represent them are pulled out off center of the graph.
- Nodes that represent nurses, doctors and inpatients are attracted into the center of the graph (Figure 9). It implies that frequent close contacts were made between them.

Figure 9 shows the center of the risk graph, in which close contacts between doctors, nurses and inpatients are illustrated. The nodes, which are marked by blue explosion shapes, represent health care workers who have been infected during the simulation. We can see that those agents are at the center of the risk graph and have frequent contacts with inpatients. The nodes, which represent doctors, and nurses who have been infected during the simulation arose on top of the list of nodes in descending order of degree. However, the dispenser and the clerk were not infected, even though nodes representing them have a high degree. It can be explained that most of the contacts they made were with outpatients, so their risk of infection was low. The risk can also be evaluated by Spot Contamination Level of the place that the two staff were working in Figure 6. The Figure shows that staff area and administration area where the two staff work are less contaminated than ward area. It means that infection risk of those staff is lower than that of nurses who mostly work with inpatient in ward area.

Several conclusions can be drawn from the analysis on risk graph:

- Two nodes are spatially closer if they have a close and frequent contact.
- Close and frequent contacts between agents will attract them into center of the graph.
- Risk of infection can be assessed not only by the degree of the nodes but also by the amount of close contacts.

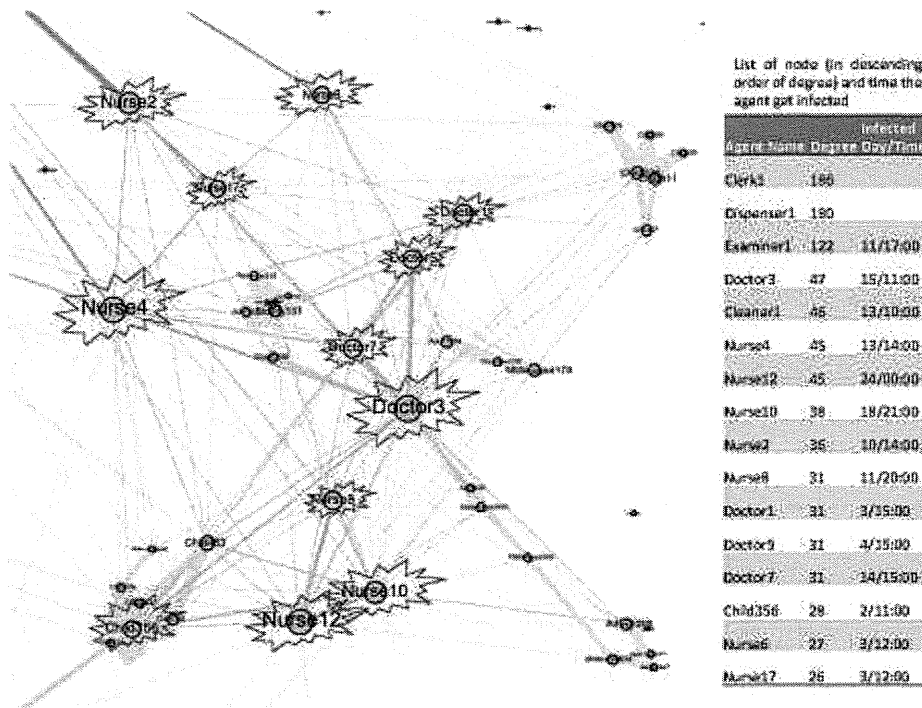


Fig. 9 Center of the risk graph and list of infected health care workers in scenario D

VI. CONCLUSION AND DISCUSSION

We have built a simulation model for infection of an influenza-like illness in an artificial hospital and quantitatively assessed infection risk of the diseases. The simulation results have shed more light on epidemiological belief of that direct patient care HCW have high risk of catching nosocomial influenza virus and that washing hand and wearing mask are effective to prevent an outbreak of the disease in the hospital. The methodologies of quantification and visualization the infection risk have been demonstrated. The original approach has provided us with a potential methodology for risk management in infection control of nosocomial infection.

The great advantage of simulation model is that they are able to conduct experiments which are impossible or undesirable. It provides a flexibility of changing parameters to apply to other diseases rather than influenza-like illness. The computation of dynamical change of virtual influenza virus can assess the risk of infection quantitatively and visually. Even though the computational effort of the modeling method is hard, with the evolution of computing, time execution of the simulation model is constantly reduced.

The methodology of categorizing infection levels into detailed disease states can be used to apply to other pathogens like smallpox, measles and many others by changing state period and state transition probability. Compared to traditional SIR model, in which population is roughly divided in three groups of susceptible, infectious and recovered individuals, our methodology provides a better modeling of infection process.

The visualization of risk graph demonstrated above can be a valid method to assess infection risk but it is not completed. The nature of contacts that transmit virus cannot be seen from the graph. However, thanks to the development of large networks graphs visualization software, such as Gephi, we can highlight and track all contacts of agents in real time. An integration with human real time tracking systems can be potential for tracking and detecting contacts between health care workers or between health care workers and patients.

Although data and knowledge for the model have been constructed based on several field works onsite, empirical validation of the model could not be conducted due to the lack of statistics and impossibility of taking those experiments in a hospital. Although there was no observed data fitted the simulation results, outputs are qualitatively similar to observed phenomenon in the real world.

The future work is to integrate real data collecting by sensor to the simulation framework. The structure of the simulation framework is illustrated in Figure 10. We have developed and used wireless tracking systems to track real-time movement of humans in a building. The real data of movement of patients and health care workers in a real hospital can be achieved.

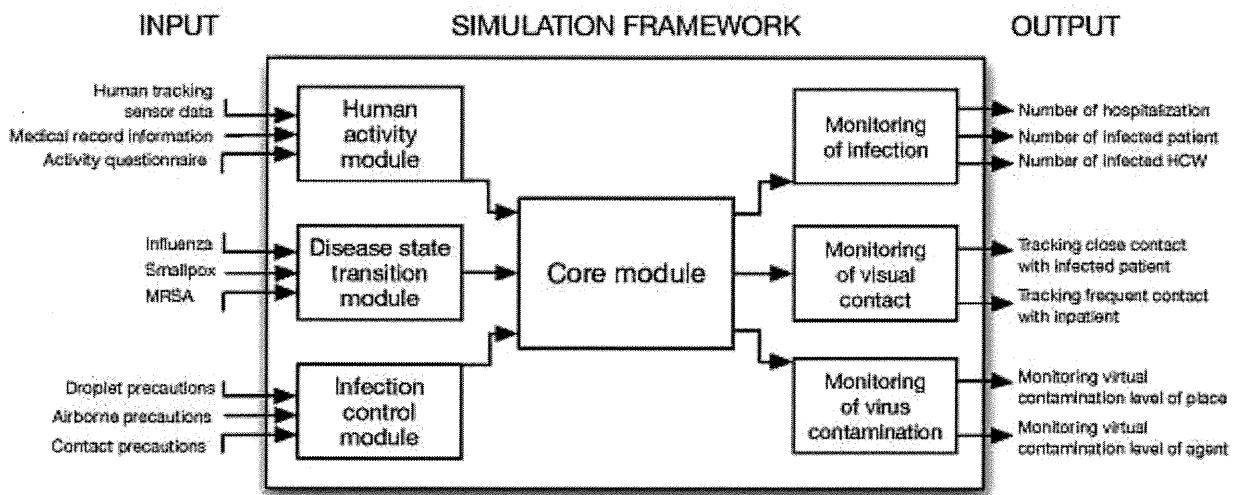


Fig. 10 Structure of the simulation framework

Activity pattern of people can also be collected via activity questionnaire. Changing parameters of the disease transition module can be applied to study other infectious diseases. Infection control measures can be changed in many scenarios depending on infection control resources of the hospital. The core module inherits from the current module but can be rebuilt to fit the structure of a new hospital. Simulation output shows real-time graph of the number of hospitalization, infected patient and HCW. By visualizing contact network, close and frequent contacts with high-risk patients can be tracked and monitored. Variation of virtual virus contamination level of places and agents can be monitored in real time. The simulation framework could be a potential decision-making support tool for hospital administrators to evaluate nosocomial infection control and it can also be used as an educational tool to study nosocomial infection.